【　　】

氏名	小　山　真　穂
授与した学位	博　　士
専攻分野の名称	医　　学
学位授与番号	博甲第　２６２９　号
学位授与の日付	平成１６年３月２５日
学位授与の要件	医学研究科内科系小児科学専攻 （学位規則第４条第１項該当）
学位論文題目	Activated Proliferation of B-Cell Lymphomas/Leukemias with the *SHP1* Gene Silencing by Aberrant CpG Methylation （CpGの異常メチル化によるSHP1遺伝子のサイレンシングにより引き起こされたB細胞系リンパ腫、白血病細胞の増殖能亢進）
論文審査委員	教授　谷本　光音　教授　許　南浩　教授　清水　憲二

学位論文内容の要旨

B細胞系の白血病・リンパ腫の細胞株、患者検体において、メチル化特異的PCRなどによりSHP1遺伝子のプロモーター領域のメチル化が高頻度に検出されSHP1遺伝子発現抑制のデータと良く相関した。メチル化の頻度は、high grade MALTリンパ腫症例の方が low grade MALTリンパ腫症例より有意に高く、メチル化によるSHP1遺伝子の発現抑制がリンパ腫の進展に関与していることが示唆された。また細胞株に脱メチル化剤を処理すると、SHP1蛋白の発現が回復した。さらにSHP1遺伝子を発現していない白血病細胞に正常なSHP1遺伝子を導入すると白血病細胞の増殖が抑制された。以上のデータはSHP1遺伝子が癌抑制遺伝子である可能性を支持し、SHP1遺伝子の発現抑制がリンパ腫や白血病の発症に重要であると同時に、診断および予後のマーカー、遺伝子治療の標的としても重要であると考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究は、B 細胞系の白血病・リンパ腫の細胞株や患者検体を対象として、メチル化特異的 PCR 法などの方法により、SHP1 遺伝子プロモーター領域のメチル化が高頻度に存在していること、ならびにメチル化と SHP1 遺伝子の発現抑制が相関関係にあることを見出した。

さらに、メチル化した細胞株は脱メチル化剤添加により、その SHP1 蛋白の発現が回復し、正常な SHP1 遺伝子移入により白血病細胞株の増殖が抑制されるを見出している。こうしたことからリンパ腫・白血病患者の病態に関して新たな知見を得た価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。